

Capítulo IX

Evaluación de la utilización de Herceptin® (trastuzumab) como tratamiento adyuvante de cáncer de mama tipo HER2 en el Centro Oncológico Estatal del ISSEMYM

Gerardo Daniel Miranda Mendoza¹
Leobardo Manuel Gómez Oliván^{1*}
Marcela Galar Martínez²
Paula Anel Cabrera Galeana⁴
Patricia Vieyra Reyes³
Octavio Dublán García¹
Leticia Xóchitl López Martínez¹

1. Introducción

1.1. Farmacoepidemiología

El término farmacoepidemiología se conceptualiza como la aplicación de los conocimientos, métodos y razonamientos de la epidemiología al estudio de los efectos (benéficos y adversos) así como el uso de los medicamentos en poblaciones humanas (Secretaría de Salud, 2000; Hartzema y Martini, 1991; López *et al.*, 2005; Montemurro *et al.*, 2004; Altamiras *et al.*, 1995).

Los objetivos principales de la farmacoepidemiología son la evaluación de la eficacia, seguridad y eficiencia de las intervenciones y programas de salud en torno a la utilización de los medicamentos como prevención o tratamiento, así como analizar sus patrones de utilización para conseguir su uso racional. Esta disciplina tiene dos áreas de estudio: la farmacovigilancia y los estudios de utilización de medicamentos, que sirven para analizar la situación del uso de éstos con el objetivo de promover su racionalidad (Secretaría de salud, 2000; Hartzema *et al.*, 1991; Montemurro *et al.*, 2004; Álvarez F, 2004).

1.2. Farmacovigilancia

Los estudios de farmacovigilancia, se encargan de recopilar, monitorear, investigar, valorar la causalidad y evaluar la información que proporcionan tanto los profesionales de la salud, como los pacientes acerca de

las reacciones adversas (RA) de los medicamentos, productos biológicos, herbolarios, así como aquellos empleados en medicina tradicional, buscando identificar información nueva relacionada con sus efectos indeseados y prevenir el daño en los pacientes, su principal objetivo es la determinación de los riesgos que implica el uso de los medicamentos en los seres humanos, así como establecer la gravedad y significancia clínica de éstos, con la finalidad de prevenirlos o minimizarlos (Gómez-Oliván y Amaya, 2006; World Health Organization, 2002).

1.3. Estudios de utilización de medicamentos

La OMS define los estudios de utilización de medicamentos (EUM) como aquellos que se ocupan de “la comercialización, distribución, prescripción y uso de los medicamentos en una sociedad, con acento especial sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes”. La utilización de medicamentos se considera un indicador sociosanitario, siendo los estudios de utilización de medicamentos, la herramienta que permite su evaluación y posterior diseño de estrategias de intervención (Álvarez, 2004).

El proceso de evaluación de la utilización de cualquier medicamento incluye tres pasos complementarios:

- 1) La evaluación de los beneficios de los medicamentos, por ejemplo la evaluación cualitativa y cuantitativa de su eficacia.
- 2) El estudio del riesgo de los medicamentos, tanto en estudios controlados como en condiciones normales de cuidado.
- 3) La evaluación del impacto de los tratamientos en la historia natural de la enfermedad y en la sociedad.

Los programas para la evaluación del uso de los medicamentos (Drug Use Evaluation [DUE]) son procesos de control de calidad continuos, estructurados, sistemáticos y validados, diseñados para asegurar que los medicamentos son utilizados correctamente, de forma segura, efectiva y eficiente. Se trata de un proceso que incluye la recolección y evaluación sistemática de la información relativa a su utilización en un ámbito determinado, con el objetivo de identificar oportunidades de mejora y de resolver problemas relacionados con el uso de los mismos. En ellos

deben estar implicados todos los actores que intervienen en el proceso de utilización: médicos, farmacéuticos y enfermeros.

Generalmente, se establecen para monitorear y evaluar el uso de determinados medicamentos individuales o grupos de fármacos, según los siguientes criterios:

- Frecuencia de utilización: al monitorear el uso de los fármacos más prescritos, se asegura la correcta utilización de una gran parte de los recursos farmacológicos.
- Probabilidad de aparición de reacciones adversas y otros problemas relacionados con el uso de los medicamentos (interacciones, incompatibilidades): la focalización de los esfuerzos en aquellos fármacos que tienden a producir problemas, sobre todos los más graves, para introducir criterios de eficiencia en la utilización de los recursos de control.

La evaluación debe estar basada en criterios objetivos, universalmente aceptados, que reflejan el conocimiento científico actual (Bautista, 2000; Meneu y Calderón, 2005).

1.4. Clasificación de los Estudios de Utilización de Medicamentos

La clasificación de los métodos empleados en los estudios de utilización de medicamentos es la siguiente (Strom, 2000; Altimiras y Segú, 1992; Figueiras *et al.*, 2000; Domínguez-Gil y Bonal, 1990).

1.4.1. Estudios de oferta

Proporcionan una descripción cuantitativa y cualitativa de la oferta de los medicamentos, ya sea de un país, centro hospitalario o en el medio ambulatorio, y permiten su comparación en tiempo y espacio. Los elementos que se describen acostumbra ser respecto al número de principios activos ofertados, el número de especialidades o formas farmacéuticas, número de asociaciones medicamentosas y el grado de calidad farmacológica de las especialidades ofertadas, en base a la documentación de su eficacia y seguridad. La fuente principal de información de estos estudios, son los vademécum de especialidades comercializadas en el país o en guías o formularios farmacoterapéuticos de las unidades hospitalarias.

1.4.2. Estudios de consumo

Los hay de dos tipos cualitativos y cuantitativos.

- a) Los estudios de consumo cualitativos; tomando como base los estudios cuantitativos. Éstos suponen otro nivel de análisis, centrado en indicadores de tipo cualitativo, sean de la calidad farmacológica intrínseca, de la idoneidad en el nivel de uso, y de la calidad terapéutica. Cuando en éstos, se utilizan datos de consumo provenientes únicamente de prescripciones se convierten en estudios específicos de prescripción.
- b) Los estudios de consumo cuantitativos: en los que se describen las tendencias temporales de consumo de los fármacos y permiten comparaciones entre países, regiones, centros o instituciones. Las fuentes de información, pueden ser las cifras de ventas del mercado, los servicios de farmacia de los hospitales y las registradas por grupos de investigación. En función de las fuentes de datos, éstos pueden indicar el consumo total o pueden convertirse en estudios de prescripción o de automedicación.

1.4.3. Estudios cualitativos

Son estudios en los que las fuentes de datos son distinta de la que proporcionan los datos generales de consumo y en los que el nivel de análisis se centra en aspectos cualitativos. Según el nivel de la cadena terapéutica que se estudia pueden ser:

- a) Estudios de prescripción: en los que se analiza la relación entre la indicación y la prescripción. En el medio comunitario se elaboran los perfiles farmacoterapéuticos de cada prescriptor a partir de los datos de las recetas de las instituciones de seguridad social (IMSS, ISSSTE, Sistema DIF, SEDENA, Servicios Estatales de Salud).
- b) Estudios de dispensación: en los que se estudia la calidad de la dispensación, de la información al paciente, entre otras.
- c) Estudios de uso-administración: permiten valorar la calidad de uso de los medicamentos por el personal de enfermería, el cumplimiento por parte del paciente y la autoprescripción, por mencionar algunas.

- d) Estudios orientados a problemas: dentro de éstos cabe mencionar a las auditorías terapéuticas en las que se analiza el uso de los fármacos de acuerdo con criterios estándar de uso correcto.

1.4.4 Estudios cuantitativos

Tienen tres funciones: disponer de un indicador socio-sanitario, pueden ser útiles para estimar la prevalencia de ciertas enfermedades y pueden proporcionar datos que permitan estimar la exposición a un determinado fármaco y por ello, servir de denominador para los estudios de farmacovigilancia.

1.5. Uso racional de los medicamentos y sus requisitos

La OMS en la conferencia de expertos sobre el uso racional de los medicamentos (URM) que tuvo lugar en Nairobi, Kenia en 1985, estableció que para que haya un URM, es necesario que se prescriba el medicamento apropiado, que se disponga de este oportunamente y a un precio asequible; que se dispense en las condiciones debidas y que se tome en dosis indicadas en los intervalos establecidos y durante el tiempo prescrito, además éste debe ser eficaz, de calidad y seguridad aceptable (Iñesta, 1995).

Los requisitos para que exista un uso racional de los medicamentos son fundamentalmente (Iñesta, 1995; Arias, 1999):

- 1) Diagnóstico preciso.
- 2) Conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad.
- 3) Conocimiento de la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos en enfermos e individuos sanos.
- 4) Aplicación de los conocimientos de los medicamentos en beneficio de la mejora del paciente.
- 5) Expectativas razonables de estas relaciones, de tal modo que se puedan anticipar los efectos de los medicamentos.
- 6) Un plan que revele la eficacia y toxicidad, donde se establezca el curso de la terapia continúa.

1.6. Antecedentes

Cada fármaco tiene indicaciones precisas en las que ha demostrado eficacia y se debe administrar a dosis específicas durante un período de tiempo concreto; además determinadas circunstancias del paciente (edad, enfermedades concomitantes u otros tratamientos) pueden condicionar la forma de administración del medicamento o incluso, contraindicarlo (Figueras *et al.*, 2003).

La información sobre un fármaco reunida durante la fase de precomercialización, es inevitablemente incompleta con respecto a las posibles reacciones alérgicas y secundarias. Las pruebas en animales son insuficientemente predictivas para valorar la seguridad en los seres humanos. En los ensayos clínicos, los pacientes se seleccionan y se limitan en el número, en las condiciones de uso difieren de las de la práctica médica habitual y la duración de los ensayos. La información, a menudo, es incompleta o no ésta disponible, se presentan reacciones adversas graves e infrecuentes, se manifiesta toxicidad crónica, uso en grupos especiales (niños, ancianos o mujeres embarazadas), y pueden generarse interacciones farmacológicas (World Health Organization, 2001).

Los efectos tóxicos de los medicamentos se han observado desde los tiempos en que los seres humanos usaron por primera vez diferentes sustancias como medicinas. Se hace referencia de estos efectos tóxicos en los escritos de varios médicos de la antigüedad. El balance entre los efectos benéficos y tóxicos de los medicamentos ha sido una continua preocupación a medida que la medicina ha progresado. Aún más, el interés por la detección y prevención de las reacciones adversas graves de los medicamentos, se acentuó después de que ocurrió el desastre de la talidomida en 1961 (Naranjo y Busto, 1992).

Estos eventos llevaron a la reevaluación de la metodología para estudiar efectos adversos y las regulaciones aplicadas a la investigación de la seguridad de los medicamentos nuevos. Como consecuencia en varios países, se establecieron requisitos más estrictos, con el objeto de mejorar la detección de toxicidad grave antes de que un medicamento sea administrado a los seres humanos. Lo sucedido con la talidomida, cambió de forma fundamental el desarrollo de la investigación farmacológica. Se introdujeron nuevas y más exhaustivas pruebas de toxicidad en animales, se exigieron ensayos clínicos controlados, como prueba ne-

cesaria de eficacia y seguridad de los medicamentos para autorizar su comercialización. La OMS (1969) creó a nivel internacional el programa de farmacovigilancia que fue definido como la “notificación, el registro y la evaluación sistémica de las reacciones adversas de los medicamentos que se surten con o sin receta” (Naranjo, 1992; Glaxo, 1991; López-Valcárcel *et al.*, 2004).

1.7. Cáncer de mama y el gen Her2

El gen Her2 es una parte del código genético que todos tenemos. También conocido como Her2/neu y c-erbB2, este desempeña un papel clave en la regulación del crecimiento de las células de los oncogenes normales; ayuda a las células a crecer, dividirse y repararse. En una célula normal, existe una copia del mismo en cada cromosoma y, normalmente, una persona tiene dos copias de este por cada célula. Sin embargo, durante el desarrollo del cáncer, este gen se amplifica, es decir, crea numerosas copias de sí mismo, debido a un mecanismo aún desconocido. Si aparecen copias extra de Her2 en una célula, los genes causan demasiadas proteínas del mismo (receptores) que aparecen en la superficie celular. A este fenómeno se le conoce como sobreexpresión de proteínas. Se estima que aproximadamente del 15 al 30% de los carcinomas de mama tienen demasiadas copias del mismo, lo que provoca una sobreproducción de receptores de proteínas que se encuentran en la superficie de las células cancerosas. Estas proteínas especiales, junto con otros factores de crecimiento, provocan el crecimiento descontrolado de las células cancerosas. Los tumores de mama positivos para esta proteína tienden a crecer rápidamente (Montemurro *et al.*, 2004).

1.8. Monografía de Herceptin®

1.8.1 Aplicaciones terapéuticas

1. Cáncer de mama metastásico (CMM)

Herceptin® está indicado para el tratamiento del cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de la proteína Her2 (Genetech Inc, 2008a):

- a) Como monoterapia para el tratamiento de las pacientes que han recibido uno o más regímenes quimioterapéuticos para la enfermedad metastásica.

- b) En combinación con paclitaxel o docetaxel para el tratamiento de las pacientes que no han recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica.
- c) En combinación con un inhibidor de aromatasa para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastático positivo a receptores hormonales.

2. Cáncer de mama temprano (CMT)

Herceptin® está indicado para el tratamiento del cáncer de mama temprano Her2 positivo tras la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y/o la radioterapia.

1.8.2. Dosis

Para la administración de Herceptin® se deben cumplir con las siguientes características:

- a) La prueba positiva para Her2 es mandatoria para el comienzo de la terapia con Herceptin®.
- b) El Herceptin® debe administrarse por infusión intravenosa.
- c) El Herceptin® no debe administrarse en inyección intravenosa rápida o en bolo IV.
- d) El Herceptin® se administra siguiendo los siguientes esquemas de dosificación semanal y cada tres semanas como se indica en la tabla 1.

Tabla 1. Esquemas de Dosificación de Herceptin®

Medicamento	Dosis inicial - Tiempo de infusión	Dosis semanal - Tiempo de infusión	Dosis cada tres semanas - Tiempo de infusión
Herceptin	4 mg/kg 90 min	2 mg/kg 30 min	
Herceptin	8 mg/kg 90 min		6 mg/kg 90 min

Nota: Si el paciente pierde una dosificación semanal o cada tres semanas, se le debe administrar una nueva dosis inicial.

1.8.3. Farmacocinética

- 1) Absorción: El Herceptin® se administra por infusión intravenosa no teniendo una absorción como tal.
- 2) Distribución: El Herceptin® se distribuye a todas las células mediante un mecanismo activo, en la totalidad del volumen serico.
- 3) Biotransformación: No se tiene información del proceso de Biotransformación de Herceptin®.
- 4) Excreción: Por orina.

Se ha estudiado la farmacocinética de trastuzumab en pacientes con cáncer de mama metastásico y cáncer de mama temprano. En los estudios de Fase I, la farmacocinética dependiente de la dosis quedó demostrada por infusiones intravenosas de corta duración de 10, 50, 100, 250 y 500 mg de trastuzumab una vez a la semana. Observándose que al incrementar la dosis, aumenta también la vida media promedio y disminuye el aclaramiento renal.

1.8.4. Farmacodinamia

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal derivado de ADN recombinante humano, dirigido de forma selectiva al sitio de acción extracelular de la proteína del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (Her2). Este anticuerpo es una IgG₁ que contiene regiones estructurales humanas que se complementan con las regiones determinantes de un anticuerpo anti-p185-Her2 murino que se enlaza al receptor Her2. El proto-oncogen Her2 o c-erbB2 codifica para una única proteína transmembranal receptora de 185 kDa, que se encuentra estructuralmente relacionada con el receptor del factor de crecimiento epidérmico. En un 25 - 30% de los cánceres de mama primarios, se ha encontrado sobreexpresión del gen Her2 con el uso del marcador tumoral CA 15.3 usado para la identificación de tumores mamarios. Una consecuencia de la amplificación del gen Her2 es un incremento en la expresión de la proteína Her2 en la superficie de las células tumorales, lo cual da como resultado un receptor Her2 constitutivamente activo. Los estudios indican que las pacientes cuyos tumores presentan una amplificación o sobreexpresión de Her2 tienen una supervivencia, libre de enfermedad, más corta que la de aquellos que presentan tumores sin amplificación o sobreexpresión de Her2.

1.8.4.1. Interacciones

1.8.4.1.1. Interacciones farmacológicas

No se han realizado estudios formales de interacciones medicamentosas con Herceptin® en el ser humano. No se han observado interacciones clínicamente significativas con la medicación concomitante utilizada en los ensayos clínicos.

1.8.4.1.2. Interacciones con pruebas de laboratorio

Se han observado alteraciones hematológicas como Neutropenia, leucocitopenia, trombocitopenia y leucemia.

1.8.5. Reacciones adversas medicamentosas (RAM)

Reacciones adversas graves descritas con poca frecuencia (del 1 a menos del 10% de los pacientes) a la infusión de Herceptin® son: Disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia y reducción en la saturación de oxígeno.

1.8.5.1. Reacciones asociadas a la infusión

Durante la primera infusión con Herceptin®, se observa habitualmente (del 21 al 40%) en las pacientes escalofríos y/o fiebre. Otros signos y/o síntomas pueden incluir náusea, vómito, dolor, escalofríos, cefalea, tos, mareos, erupción cutánea, astenia e hipertensión. Esos síntomas son generalmente de intensidad media a moderada y ocurren con poca frecuencia en las infusiones subsecuentes con Herceptin®.

1.8.5.2. Reacciones adversas de Sistemas y Aparatos

- a) Sistema cardiovascular: Bradicardia, miocardiopatía, hipotensión y disminución de la fracción de eyección.
- b) Aparato digestivo: Diarrea, vómitos, dispepsia, nasuseas, anorexia e ictericia.
- c) Aparato locomotor: Artralgia y mialgia.

- d) Sistema sanguíneo y linfático: Neutropenia, leucocitopenia, trombocitopenia y leucemia.
- e) Sistema nervioso: Parestesias, somnolencias y neuropatías, principalmente sensitivas.
- f) Aparato respiratorio: Asma, epistaxis, faringitis, tos, derrame pleural y rinitis.

1.8.6. Antecedentes de estudios de utilización de Herceptin®

Estudios realizados acerca del Herceptin®, en los que se ha mostrado el impacto en el tratamiento de cáncer de mama tipo Her2 y que han permitido establecer intervenciones farmacéuticas, para apoyar el uso racional de este medicamento son:

Un estudio sobre la seguridad de medicamento en una revista especializada de notas sobre farmacovigilancia, publicado en el año 2002, mostró que la administración de antraciclinas, tras la suspensión del tratamiento con trastuzumab, implicaba un aumento del riesgo de cardiotoxicidad. Por tanto, la EMEA (The European Medicines Agency) emite una nota informativa destacando que en el uso de antraciclinas tras la administración de trastuzumab, deben tenerse en cuenta los siguientes aspectos (Moreno, 2002):

- a) Se incrementa el riesgo de cardiotoxicidad.
- b) Debe evitarse durante 22 semanas tras el tratamiento con trastuzumab.
- c) Si es necesario, administrar la antraciclina antes de ese periodo, debe monitorizarse la función cardíaca del paciente muy estrechamente.

En 2003, este estudio retrospectivo sugiere que la continuación con trastuzumab después de la progresión de la enfermedad en pacientes con cáncer de mama metastásico her2 sobreexpresado es factible y seguro, además de prolongar la supervivencia de los pacientes (George, 2003).

Un estudio realizado en octubre de 2005, aportó que el trastuzumab administrado después de la terapia primaria, la quimioterapia, redujo la

tasa de reaparición de tumores, en particular la recurrencia de tumores diseminados, aproximadamente 50 por ciento. Este grado de beneficio en el cáncer de mama tipo Her2 es el más grande que se informó desde la introducción de tamoxifeno en la hormona-receptor-positivo del cáncer de mama tipo Her2. Como conclusión se llegó a que un año de tratamiento con trastuzumab como adyuvante, después de la quimioterapia, mejora significativamente la supervivencia libre de enfermedad entre las mujeres con cáncer de mama Her2 (Martínez, 2005).

En el año 2005 se realizó un estudio acerca de la prolongación de la supervivencia de los pacientes que recibieron trastuzumab después de la progresión del cáncer de mama metastásico Her2 sobreexpresado, indica un efecto benéfico del trastuzumab, administrándose después de la progresión de la enfermedad. Trastuzumab es muy eficaz en el tratamiento de cáncer de mama metastásico tipo Her2. En comparación con los controles históricos, la supervivencia global parece que se prolonga notablemente, en pacientes que recibieron trastuzumab como tratamiento adyuvante de la enfermedad (Hans-Joachim, 2005).

Un análisis de la relación costo-eficacia de trastuzumab como adyuvante en humanos con cáncer de mama tipo Her2, llevó a la conclusión de que en el subgrupo de pacientes de alto riesgo con cáncer de mama Her2-positivo, el trastuzumab da una amplia ventaja clínica como quimioterapia adyuvante a un costo general que se considera apropiado para el valor añadido que produce el trastuzumab, este estudio se llevó a cabo en 2006 (Nicola, 2007).

2. Metodología

2.1 Diseño metodológico

2.1.1 Diseño del estudio

Los cuatro principales criterios de clasificación del estudio fueron:

- Finalidad del estudio: analítico
- Secuencia temporal: longitudinal

- Control de la asignación de los factores de estudio: observacional
- Inicio de acción de la cronología de los hechos: retrospectivo

2.1.2. Población de estudio

Este estudio se realizó en el Centro Oncológico Estatal del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMyM), que es un hospital de 3^{er} nivel, dependiente del Sistema de Salud del Estado de México.

La población de estudio fueron todos los pacientes con cáncer de mama tipo Her2, ingresados al Centro Oncológico Estatal del ISSEMyM que recibieron la prescripción de Herceptin® durante el periodo del 01 de enero de 2007 a 15 de Septiembre de 2008.

2.1.3. Selección y tamaño muestral

En este estudio, el tamaño muestra fue a conveniencia, pues se incluyeron la totalidad de prescripciones realizadas durante el periodo de estudio, por lo tanto no existió técnica de muestreo.

2.2. Procedimientos

2.2.1. Realización del diagnóstico situacional

Se elaboró el diagnóstico situacional del Centro Oncológico Estatal ISSEMyM, así como del servicio de quimioterapia, considerando los siguientes aspectos:

- 1) Principales 10 causas de morbilidad.
- 2) Principales 10 causas de mortalidad.
- 3) Principales medicamentos empleados en el área de Quimioterapia.
- 4) Población atendida.
- 5) Profesionales de la salud, a cargo del servicio de Quimioterapia
- 6) Cobertura de atención.

2.2.2. Caracterización de la muestra objeto de estudio

Se realizó la caracterización de la muestra objeto de estudio, tomando en cuenta: grupo étnico, sexo y tratamientos concomitantes, dichos datos fueron obtenidos y registrados de la historia clínica del paciente.

2.2.3. Evaluación de la utilización de Herceptin®

En pacientes con cáncer de mama tipo Her2 en el servicio de quimioterapia del Centro Oncológico Estatal del ISSEMyM. Se revisaron los expedientes clínicos, valorando los siguientes criterios de uso adecuado de Herceptin®:

- a) Indicación: Se consideró que se prescribiera el medicamento con base en la patología presente en el paciente.
- b) Dosis: Se consideró que se prescribiera el medicamento en las dosis indicadas en los referentes bibliográficos.
- c) Individualización de la terapia: En este parámetro se tomaron en cuenta el estado nutricional, las alteraciones renales y alteraciones hepáticas.
- d) Intervalo de dosificación: se consideró como el tiempo que transcurre entre una y otra administración del medicamento en un régimen de dosis múltiples.
- e) Tiempo de infusión: es el tiempo que transcurre durante la administración del medicamento.
- f) Duración del tratamiento: fue considerado como el tiempo necesario para la aplicación del tratamiento según los referentes bibliográficos

Con base en todos los criterios empleados, se determinó que se trata de:

Prescripción adecuada: Sí se cumplía con todos los indicadores de forma correcta, respecto a la información indicada en la literatura.

Prescripción inadecuada: Sí no se cumplía con al menos uno de los indicadores de forma correcta, respecto a la información indicada en la literatura.

2.2.4. Determinación de la imputabilidad, prevalencia y significancia clínica de las reacciones adversas

2.2.4.1. Determinación de la imputabilidad

Registradas las RAM, se estableció la imputabilidad de las sospechas de estos efectos adversos producidos por Herceptin®. Se determinó a través del algoritmo de Naranjo y colaboradores, el cual es un cuestionario codificado que permite establecer la relación de causalidad entre el medicamento y el efecto adverso presentado.

2.2.4.2. Determinación de la prevalencia

Después de que las reacciones adversas de Herceptin®, en pacientes con cáncer de mama tipo Her2, fueran detectadas y registradas se determinó la prevalencia relativa a través de la siguiente ecuación:

$$\text{Prevalencia} = \frac{\text{Número de pacientes que presentaron reacciones adversas}}{\text{Número total de pacientes expuestos al medicamento}}$$

2.2.4.3. Determinación del tipo de las reacciones adversas detectadas

Una vez registradas las reacciones adversas, se determinó el tipo estas, según el algoritmo de Naranjo, como:

- 1) A: Reacciones adversas esperadas.
- 2) B: Reacciones adversas inesperadas.

2.2.4.4. Determinación de la gravedad y significancia clínica de las reacciones adversas detectadas

Una vez registradas las reacciones adversas, se determinó la gravedad y significancia clínica, establecida por la OMS, en las categorías siguientes:

- a) Leve: no necesitaba antídoto, tratamiento o prolongación de la hospitalización.

- b) Moderada: requería de cambios en el tratamiento farmacológico, aunque no necesariamente demanda la suspensión del medicamento causante de la reacción.
- c) Grave: cuando constituía una amenaza para la vida del paciente, y requería la suspensión del medicamento causante de la reacción y la administración de un tratamiento específico para tratar este efecto.
- d) Letal: cuando contribuyó directa o indirectamente en la muerte del paciente.

2.3. Consideraciones éticas

Atendiendo a las características del estudio, para la identificación de los pacientes que utilizaron Herceptin®, así como del personal del equipo de salud que atendió a dichos pacientes. Se utilizaron sólo las iniciales de los nombres y apellidos de cada paciente, con la finalidad de guardar los datos en total CONFIDENCIALIDAD, dando cumplimiento a uno de los principios generales de la ética en los estudios clínicos (autonomía), logrando de esta forma una serie de procedimientos de disociación que rompieron el vínculo entre la identificación personal y los datos hospitalarios relativos a la salud.

3. Resultados

Se realizó la revisión de 47 expedientes clínicos provenientes del servicio de Quimioterapia de pacientes diagnosticados con cáncer de mama Her2 positivo durante el periodo de 01 de enero de 2007 al 15 de septiembre de 2008, de los cuales en 46 expedientes clínicos se prescribió Herceptin®, por lo que la muestra de estudio fue la totalidad de 47 expedientes.

3.1. Caracterización de la muestra objeto de estudio

3.1.1. Caracterización de la muestra objeto de estudio según el grupo etéreo

En la tabla 2 se observa que el grupo etéreo 2, de 41 a 50 años predomina con el 42.55% del total de la población.

Tabla 2. Grupos etáreos

Grupo etáreo	Edades (años)	Porcentajes (%)	Frecuencia
1	31-40	23.4	11
2	41-50	42.55	20
3	51-60	19.14	9
4	61-80	14.89	7

3.1.2. Caracterización de la muestra objeto de estudio según el género

El sexo que predominó en la muestra de estudio fue el femenino con el 100%.

3.1.3. Caracterización de la muestra objeto de estudio según los medicamentos concomitantes

Se encontró que de la muestra en estudio el 61.71% recibió dos fármacos en su tratamiento, y el 38.29% recibió monoterapia con Herceptin® (Tabla 3), es decir 61.71 % de los pacientes, dentro del estudio, tuvieron una politerapia en su farmacoterapia sin aumentar la posibilidad de presentarse interacciones medicamentosas, ya que no se han reportado estos casos en los estudios realizados con el Herceptin® donde se vea alterada su farmacocinética ni su farmacodinamia sin aumentar la posibilidad de que el paciente presente ineficacia terapéutica o sufra de reacciones adversas (Slamon *et al.*, 2001; Marty *et al.*, 2005; Burstein *et al.*, 2001; Jahanzeb *et al.*, 2002; Burstein *et al.*, 2003; Wolff y Bonetti, 2003; Wardley *et al.*, 2006; Robert *et al.*, 2006; Mackey and Kaufman, 2006).

Tabla 3. Caracterización de la muestra objeto de estudio según los medicamentos concomitantes

Prescripción	%
Herceptin®	38.29
Herceptin® - Ac. Zoledronico	4.25
Herceptin® - Carboplatino	2.12
Herceptin® - Docetaxel	40.42
Herceptin® - Gemcitabine	2.12

Continúa...

Prescripción	%
Herceptin® - Paclitaxel	2.12
Herceptin® - Taxol	2.12
Herceptin® - Vinorelbine	8.51

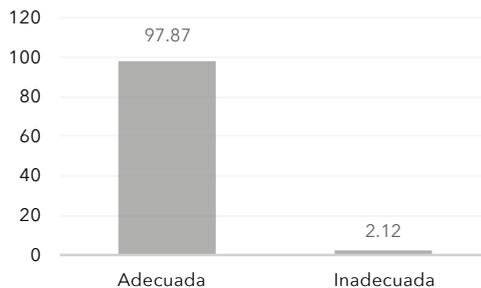
3.2. Evaluación de la utilización de Herceptin®

Se valoraron los siguientes criterios de uso adecuado de Herceptin®:

3.2.1. Indicación

De acuerdo a la evaluación de la adecuación de la prescripción que se realizó, se obtuvo como resultado que el 2.12% de la indicación fue inadecuada, esto principalmente a que se atendió un paciente con cáncer de mama tipo Her2 al cual solo se le administró docetaxel, en la historia clínica no existía referencia de la prescripción de Herceptin®, mientras que el 97.87% fue adecuada como se muestra en la figura 1.

Figura 1. Evaluación de la indicación

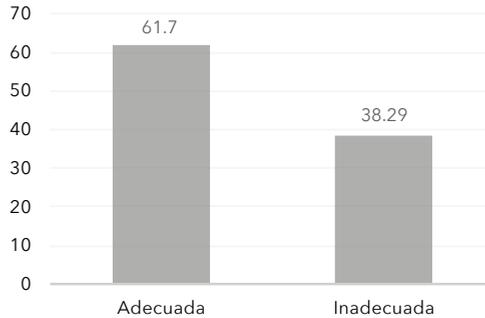


3.2.2. Dosis

En lo referente a la dosis prescrita (Figura 2), el 38.29% fue inadecuada y en un 67.71% fue adecuada. La dosis del medicamento en estudio puede seguir dos esquemas, uno semanal y otro cada tres semanas (como se muestra en la tabla 1) con distintas dosis iniciales, así como distintas dosis semanales según el esquema elegido. Con dosis inicial de 4 mg/kg y semanales de 2 mg/kg se obtienen concentraciones estables de 66 mg/l y concentraciones máximas de 110 mg/L en la semana 20. Por otro lado, con una dosis inicial de 8 mg/kg y cada tres semanas de 6 mg/kg

se obtienen concentraciones estables de 63 mg/l en la administración 13 (semana 39). Teniendo así dos esquemas donde podemos elegir una concentración estable a distintos tiempos según se requiera.

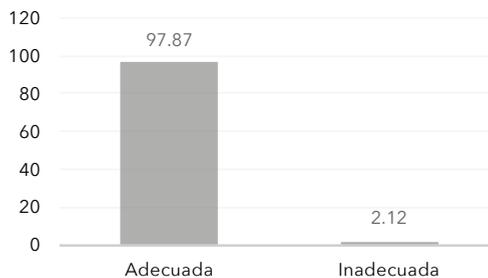
Figura 2. Evaluación de dosis



3.2.3. Individualización de la terapia

En un 97.87% la individualización de la terapia fue adecuada, ya que los médicos tomaron en cuenta las características de cada paciente (estado nutricional, alteraciones renales o hepáticas) y el 2.12% de la individualización de la terapia fue inadecuada debido a la no administración de Herceptin® bajo las condiciones antes mencionadas (figura 3).

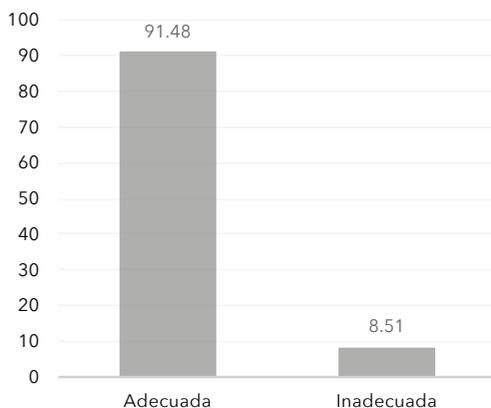
Figura 3. Evaluación de la individualización de la terapia



3.2.4. Intervalo de dosificación

Para el intervalo de dosificación, el 91.48% fue adecuado considerando el intervalo de tiempo semanal o cada tres semanas entre una administración y otra. Como se observa en la figura 4.

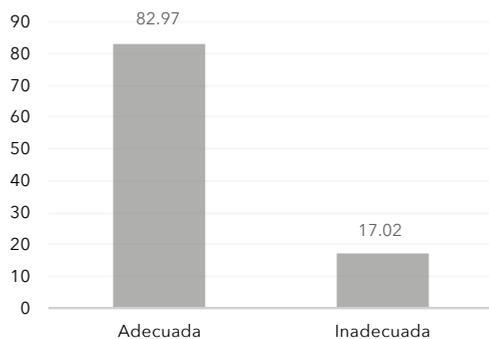
Figura 4. Evaluación del intervalo de dosificación



3.2.5. Tiempo de infusión

Como se observa en la figura 5, el 82.97% del tiempo de infusión fue adecuada, en contraste el 17.02% fue inadecuada.

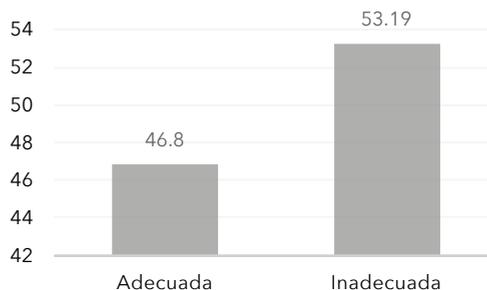
Figura 5. Evaluación del tiempo de infusión



3.2.6. Prescripción

Después de analizar los indicadores de prescripción, se obtuvo como resultado que el 46.8% de la prescripción fue adecuada, cumpliendo correctamente con los indicadores evaluados; mientras que en un 53.19% la prescripción fue inadecuada (figura 6), ya que no se cumplió correctamente con un indicador.

Figura 6. Evaluación de la prescripción



3.3. Determinación de la imputabilidad, prevalencia y significancia clínica de las reacciones adversas medicamentosas

Del total de la población de estudio se detectaron 39 reacciones adversas a Herceptin® (como se observa en la tabla 4) predominando la leucocitopenia, astenia, mialgia, trombocitopenia y la neuropatía sensitiva, con el 11.82%, 11.57%, 8.62%, 8.12% y 6.40%.

Tabla 4. Reacciones adversas medicamentosas predominantes

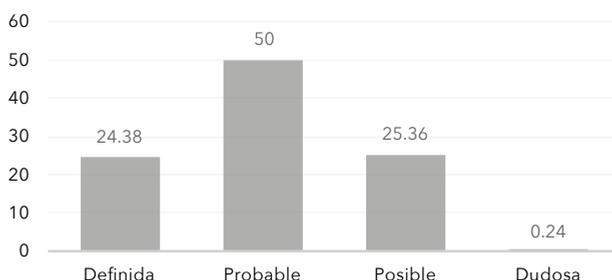
RAM	%
Artralgia	6.15
Astenia	11.57
Diarrea	6.15
Leucocitopenia	11.82
Mialgia	8.62
Nauseas	4.67
Neuropatía Sensitiva	6.40
Rinitis	5.66
Tos	3.69
Trombocitopenia	8.12
Otras	27.15

3.3.1. Determinación de la imputabilidad de las RAM

Se determinó la imputabilidad de las RAM mediante el algoritmo de Naranjo y colaboradores, el cual es un cuestionario codificado que permite establecer la causalidad entre el medicamento y el efecto adverso presentado y permite categorizar las RAM en cuatro variables: definida, probable, posible y dudosa.

En la figura 7 se observa la imputabilidad de las reacciones adversas causadas por el Herceptin®, donde predomina el tipo probable con el 50%.

Figura 7. Imputabilidad de las reacciones adversas detectadas de Herceptin®



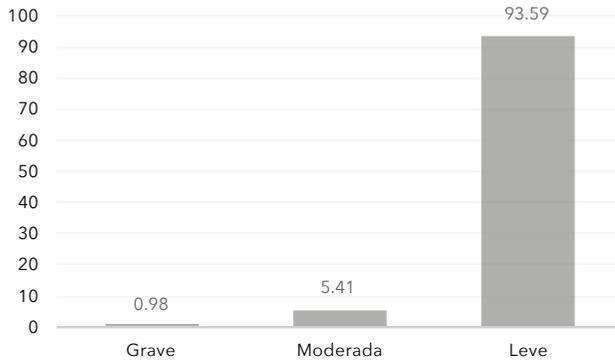
3.3.2. Determinación de la prevalencia de las RAM

De los 39 pacientes que presentaron reacciones adversas de Herceptin®, se determinó la prevalencia, la cual fue de 84.78%.

3.3.3. Determinación de gravedad y significancia clínica de las reacciones adversas detectadas

En la figura 8 se observa la gravedad y significancia clínica de las reacciones adversas registradas, en donde se puede apreciar que las reacciones del tipo leve fueron las que predominaron en un 93.59%.

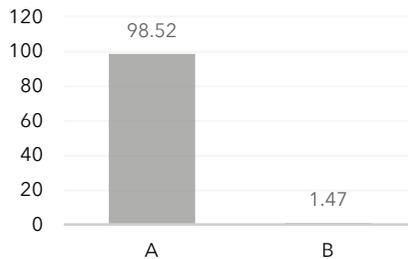
Figura 8. Gravedad y significancia clínica de las reacciones adversas medicamentosas de Herceptin®



3.4. Determinación del tipo de las reacciones adversas medicamentosas detectadas

En la figura 9 se observa la determinación del tipo de las reacciones adversas medicamentosas, detectadas donde se puede apreciar que las reacciones del tipo A (esperadas) fueron las que predominaron en un 98.52%; en contraste el 1.47% de las reacciones fueron del tipo B (inesperadas).

Figura 9. Tipo de reacciones adversas medicamentosas de Herceptin®



3.5. Establecimiento de la correlación existente entre los factores de riesgo y los indicadores de prescripción inadecuada del Herceptin®

Después de evaluar la utilización del Herceptin®, se realizó un análisis bivariado que permitió tener datos de la relación de criterios valorados que predisponen a la utilización inadecuada del medicamento en estudio.

Como se puede observar en la tabla 5, la dosis, el intervalo de dosificación y el tiempo de infusión son factores que están relacionados significativamente con la presencia de una utilización inadecuada ($P < 0.05$), la indicación, individualización de la terapia y duración del tratamiento, no presentó una diferencia significativa.

Tabla 5. Análisis bivariado de la prescripción inadecuada del Herceptin® respecto a los indicadores de utilización

Indicador de la evaluación de la utilización de Herceptin®	Significancia estadística
Indicación	0.095
Dosis	0.008**
Individualización de la terapia	0.087
Intervalo de dosificación	0.001**
Tiempo de infusión	0.002**
Duración del tratamiento	0.079

** $p < 0.05$ Diferencia significativa.

En la tabla 6, se puede observar que el modelo empleado es significativo, este es un indicador de que las variables analizadas influyen para la utilización inadecuada del Herceptin®.

Tabla 6. Valores de significancia del modelo logístico

	Chi cuadrada	Significancia
Modelo	42.23	0.000

Se realizó una regresión logística por el método Enter de los tres parámetros que presentaron una diferencia significativa ($p < 0.05$) en el análisis bivariado (tabla 7).

En la tabla 7, se observa que con la variable dosis, es 12.8 veces mayor la predisposición para que se presente una utilización incorrecta cuando ésta es inadecuada, en comparación con las dosis adecuadas que son 1.6 veces mayores, presentando ambas diferencia significativa ($p < 0.05$). El intervalo de dosificación predispone a una utilización incorrecta sólo si éste es inadecuado con una probabilidad de 0.028 y un riesgo relativo de 26.3. En referencia al tiempo de infusión, tanto las infusiones adecua-

das como inadecuadas pueden asociarse a una utilización incorrecta del Heceptin®. Sin embargo, la que predispone con una mayor contribución son las infusiones inadecuadas en 17.5 veces ($p < 0.05$).

Tabla 7. Valores del modelo logístico respecto a los indicadores de utilización del Herceptin® (método Enter)

Variable	Significancia	RR
Dosis	0.013*	
Adecuada	0.027*	1.6
Inadecuada	0.015*	11.8
Intervalo de dosificación	0.007*	
Adecuada	0.721	0.2
Inadecuada	0.028*	26.3
Tiempo de infusión	0.031*	
Adecuada	0.011*	4.5
Inadecuada	0.023*	17.6

* $P < 0.05$ Diferencia significativa RR = Riesgo relativo

4. Conclusiones

El diagnóstico situacional mostró que las principales causas de morbilidad en el centro oncológico ISSEMyM, durante el año 2007 y primer semestre de 2008, corresponden principalmente a tumor maligno de mama, tumor maligno de ovario, tumor maligno de cérvix y tumor maligno de próstata.

Los medicamentos más utilizados en el área de quimioterapia durante el año 2007 al 15 de septiembre de 2008 en el centro oncológico estatal ISSEMyM fueron: en primer lugar cisplatino, seguido del fluoracilo, el carboplatino ocupa el tercer lugar y docetaxel en cuarto; el trastuzumab (Herceptin®) ocupó el lugar décimo tercero en esta lista.

En cuanto a la caracterización de la muestra objeto de estudio, los pacientes que en mayor proporción recibieron la prescripción de Herceptin® fueron los del grupo etáreo 2 (pacientes de entre 41 a 50 años) en un 42.55%, el género femenino predominó con un 100% y el 38.29% de

la población analizada fue prescrita con monoterapia, predominando la politerapia con Herceptin® - Docetaxel con el 40.42%.

El 53.19 % de la prescripción fue inadecuada. Un análisis bivariado mostró que la dosis, el intervalo de dosificación y el tiempo de infusión son factores que están relacionados significativamente con la presencia de una utilización inadecuada ($P < 0.05$).

5. Referencias

- Altamiras, J., Bautista, J. y Puigventos, F. (1995). Farmacoepidemiología y Estudios de Utilización de Medicamentos. *Farm. Hosp.* 1: 541-574.
- Altamiras, J. y Segú, J.L. (1992). Farmacoepidemiología y Estudios De Utilización de Medicamentos. 2ª Ed. Médica Internacional SA. *Farm. Hosp.* 412-421.
- Álvarez, L.F. (2004). Farmacoepidemiología. Estudios de Utilización de Medicamentos. Parte I: Concepto Y Metodología. *Seguim Farmacoter.* 3 (2):129-136. Artículo en línea, disponible en: http://www.farmacare.com/revista/n_6/129-136.pdf. Consultado el 23 de agosto de 2008.
- Arias, T.D. (1999). *Glosario de Medicamentos: Desarrollo, Evaluación y Uso. Organización Panamericana de la Salud (OPS)*. Washington, D. C., Estados Unidos. 1999: 223.
- Bautista, P.J. (2000). Evaluación de la eficacia, seguridad y eficiencia en la utilización de fármacos. *Farmacoepidemiología Combino-pharm*, 1-34.
- Burstein, H.J., Harris, L.N. y Marcom, P.K. (2003). Trastuzumab and Vinorelbine as First-Line Therapy for HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer: Multicenter Phase II Trial with Clinical Outcomes, Analysis of Serum Tumor Markers as Predictive Factors, and Cardiac Surveillance Algorithm. *J. Clin. Oncol.* 21: 2889-2895.
- Burstein, H.J., Kuter, I., Campos, S.M. (2001). Clinical Activity of Trastuzumab and Vinorelbine in Women with HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* 17: 2639 -48.

- Domínguez-Gil, A. y Bonal, F.J. (1990). *Farmacia Hospitalaria*. Ed Médico Internacional. Madrid, España, 1-33.
- Figueiras, A., Caama, F. y Gestal, J. (2000). Metodología de los Estudios de Utilización de Medicamentos en Atención Primaria. *Gaceta Sanitaria*. 14 (3): 7-19.
- Figueras, A., Vallano, A. y Narváez, E. (2003). *Fundamentos Metodológicos de los EUM, una Aproximación Práctica para los Estudios de Ámbito Hospitalario, Nicaragua*. Artículo en línea, disponible en: http://kinesio.med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia_ori/proyecto_adscripcion_web/biblio/manual-eum.pdf. Consultado el 27 de octubre de 2008.
- Forbes, J.F., Pienkowski, T. y Valero, V. (2006). BCIRG007: Randomized Phase III Trial of Trastuzumab Plus Docetaxel with or Without Carboplatin First Line in HER2 Positive Metastatic Breast Cancer (MBC). *Proc Am Soc Clin. Oncol*. 24: 516.
- Genetech Inc. (2008a). *Herceptin (trastuzumab). Diccionario de Especialidades Farmacéuticas PLM*. México. Ed. Thompson. 54: 1903-1908.
- Genetech, Inc., (2008b). *Full Prescribing Information Herceptin (Trastuzumab)*. South San Francisco. Artículo en línea, disponible en: <http://www.gene.com/gene/products/information/pdf/herceptin-prescribing.pdf>. Consultado el 21 de Agosto de 2008.
- George, F. (2003). Continuation of Trastuzumab beyond Disease Progression is Feasible and Safe in Patients with Metastatic Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*. 4 (2): 120-125.
- Glaxo, (1991). *Farmacovigilancia: una Responsabilidad Compartida*. Churchill Livingstone. Madrid, España, 13-34.
- Gómez, O.M. y Amaya, C.A. (2006). Generalidades acerca de la Farmacovigilancia. *2006 Infarmate, Revista Electrónica*. Artículo en línea, disponible en: http://www.infarmate.org/pdfs/Septiembre_octubre/farmacovig_num3.pdf. Consultado el 25 de septiembre de 2008.
- Gómez, O.M y Amaya, C.A. (2006). Farmacovigilancia en el Ámbito Hospitalario. *2006 Infarmate, Revista Electrónica*. Artículo en línea, disponible en: http://www.infarmate.org/pdfs/noviembre_diciembre/farmacovigilancia.pdf. Consultado el 25 de septiembre de 2008.

- Hans-Joachim, S. (2005). Prolonged Survival of Patients Receiving Trastuzumab beyond Disease Progression for HER2 Overexpressing Metastatic Breast Cancer (MBC). *Onkologie*. 28: 582-586 Artículo en línea, DOI: 10.1159/000088296.
- Hartzema, G.A. y Martini, N. (1991). Pharmacoepidemiology: the Role of the Clinical Pharmacist. *Cont Pharm Issues*. 1: 1-29.
- Iñesta, A. (1995). Uso Racional de los Medicamentos en Atención Primaria y en el Hospital: Criterios y Requisitos. *Seminario "Uso Racional de Medicamentos, Implicaciones en la Formación Pre y Posgraduada, Experiencia Española"*. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.
- López-Valcárcel, G.B, Cabeza, M.A., López, C.A., Díaz, B.J., Santana, F. y Ortún, R.V. (2004). Evolución de los Estudios de Utilización de Medicamentos: del Consumo a la Calidad de Prescripción. *Revista ICE 67: 161-189*. Artículo en línea, disponible en: <http://www.revistasice.com/Estudios/Documen/cice/67/CICE670401.PDF>. Consultado el 29 de octubre de 2008.
- Jahanzeb, M., Mortimer, J.E. y Yunus, F. (2002). Phase II Trial of Weekly Vinorelbine and Trastuzumab as First-Line Therapy in Patients with HER2+ Metastatic Breast Cancer. *Oncologist*. 7: 410 -417.
- López, M.R., Cabañas, P.M., Oliveras, A.M. y Clemente, B.S. (2005). Utilización de Medicamentos en una UCI Neonatal: Estudio Prospectivo. *Farm. Hosp*. 1:26-29.
- Mackey, J.R., Kaufman, B. y Clemens, M. (2006). Trastuzumab Prolongs Progression-Free Survival in Hormone-Dependent and HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *29th San Antonio Breast Cancer Symposium*, 100, 3.
- Marty, M., Cognetti, F. y Maraninchi, D. (2005). Randomized Phase II Trial Of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined with Docetaxel in Patients with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer Administered as First-Line Treatment: the M77001 Study Group. *J. Clin Oncol*. 23: 4265-4274.
- Martinez, J.P.G. (2005). Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 353, 1659-1672.

- Meneu, R. y Calderón, S. (2005). La Incertidumbre sobre la Efectividad y Seguridad de los Fármacos. Relevancia de los Estudios de Utilización de Medicamentos. *Farm. Hosp.* 29: 221-224.
- Montemurro, F., Valabrega, G. y Aglietta, M. (2004). Terapia Combinada para el Cáncer de mama basada en Trastuzumab. *Expert Opin. Pharmacother.* 1(5): 81-96.
- Moreno, A. (2002). *Seguridad de Medicamentos. Agencia Española del Medicamento.* 26: 62-65.
- Naranjo, C. y Busto, U. (1992). Farmacología Clínica: Métodos en Farmacología Clínica, Programa Regional de Medicamentos Esenciales. *OPS. Washington*, 14: 330-331.
- Nicola, L. (2007). Cost Effectiveness of Adjuvant Trastuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology.* Artículo en línea, DOI: 10.1200/JCO.2006.06.4220.
- Robert, N., Leyland-Jones, B. y Asmar, L. (2006). Randomized Phase III Study of Trastuzumab, Paclitaxel, and Carboplatin Compared with Trastuzumab and Paclitaxel in Women with HER-2 Overexpressing Metastatic Breast Cancer. *J. Clin Oncol.* 24: 2786 -2792.
- Slamon, D.L., Lejlend-Jones, B. y Shak, S. (2001). Use of Chemotherapy Plus Monoclonal Antibody Against HER2 for Metastatic Breast Cancer that Overexpresses HER2. *N. Engl. J Med*, 344: 783 -792.
- Secretaría de Salud (2000). *Boletín Informativo.* Centro Nacional de Farmacovigilancia. S.S.A. México, D.F., 2: 1-3.
- Secretaria de Salud (2000). *Manual de Procedimientos. Centros Estatales e Institución de Farmacovigilancia.* Centro Nacional de Farmacovigilancia. SSA. México, D.F. 2.
- Strom, B.L. (2000). *Pharmacoepidemiology.* 3ra Ed. Philadelphia: Churchill Livingstone.
- Wardley, A., Anton-Torres, A. y Pivot, X. (2007). Evaluation of Trastuzumab, Docetaxel and Capecitabine as First-Line Therapy for HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. *30th San Antonio Breast Cancer Symposium.* 106: 309.

- Wolff, A.C., Bonetti, M. y Sparano, J.A. (2003). Cardiac Safety of Trastuzumab (H) in Combination with Pegylated Liposomal Doxorubicin (D) and Docetaxel (T) in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Preliminary Results of ECOG 3198. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 22: 18.
- World Health Organization, 2001. The Uppsala Monitoring Centre. Vigilancia de la Seguridad de los Medicamentos, guía para la Instalación y Puesta en Funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia. *WHO*, 4.
- World Health Organization (WHO) (2002). *Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Viewpoint Part 1. The Uppsala Monitoring Centre*. WHO. Uppsala, Sweden. 5-48.